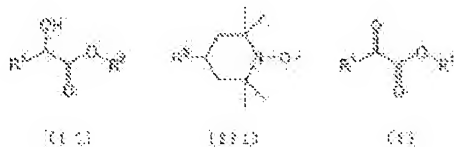


METHOD FOR PRODUCING 2-OXOCARBOXYLIC ACID ESTERS**Publication number:** JP2003073332 (A)**Publication date:** 2003-03-12**Inventor(s):** OKABE FUMIHIKO; TORIHARA MASAHIRO; TAMAI HIRONOBU**Applicant(s):** KURARAY CO**Classification:****- international:** *C07C67/313; C07B61/00; C07C69/716; C07B61/00; C07C67/00; C07B61/00; C07C69/00; C07B61/00; (IPC1-7): C07B61/00; C07C67/313; C07C69/716***- European:****Application number:** JP20020178183 20020619**Priority number(s):** JP20020178183 20020619; JP20010185891 20010620**Abstract of JP 2003073332 (A)**

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a method by which 2-oxocarboxylic acid esters can simply and industrially advantageously be produced in good yield. **SOLUTION:** This method for producing the 2-oxocarboxylic acid esters represented by general formula (I) (wherein, R<1> and R<2> denote each an alkyl group which may have a substituent, an alkenyl group which may have a substituent group, an alkynyl group which may have a substituent, an aryl group which may have a substituent or an aralkyl group which may have a substituent) is characterized as follows.; 2-Hydroxycarboxylic acid esters represented by general formula (II) are oxidized in the presence of a nitroxy radical represented by general formula (III) (wherein, R<3> denotes hydrogen atom, an alkoxy group, an aralkyloxy group, an acyloxy group or hydroxy group), a hypochlorite, a metal bromide and water under conditions of the pH of the reactional system within the range of 5-7.



.....
Data supplied from the **esp@cenet** database — Worldwide

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号
特開2003-73332
(P2003-73332A)

(43)公開日 平成15年3月12日(2003.3.12)

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード*(参考)
C 0 7 C 67/313		C 0 7 C 67/313	4 H 0 0 6
69/716		69/716	Z 4 H 0 3 9
// C 0 7 B 61/00	3 0 0	C 0 7 B 61/00	3 0 0

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 7 頁)

(21)出願番号 特願2002-178183(P2002-178183)

(22)出願日 平成14年6月19日(2002.6.19)

(31)優先権主張番号 特願2001-185891(P2001-185891)

(32)優先日 平成13年6月20日(2001.6.20)

(33)優先権主張国 日本(J P)

(71)出願人 000001085
株式会社クラレ
岡山県倉敷市酒津1621番地

(72)発明者 岡部 史彦
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2-28 株式
会社クラレ内

(72)発明者 島原 正浩
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2-28 株式
会社クラレ内

(72)発明者 玉井 洋進
新潟県北蒲原郡中条町倉敷町2-28 株式
会社クラレ内

最終頁に続く

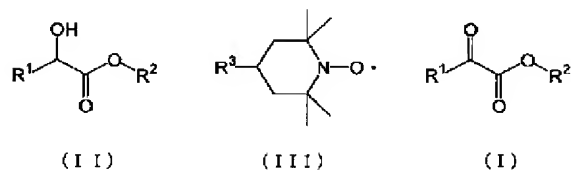
(54)【発明の名称】 2-オキソカルボン酸エステル類の製造方法

(57)【要約】

【課題】 2-オキソカルボン酸エステル類を、収率よく、簡便に、工業的に有利に製造し得る方法を提供すること。

【解決手段】 一般式(I I)で示される2-ヒドロキシカルボン酸エステル類を、一般式(I I I)で示されるニトロキシラジカル、次亜塩素酸塩、金属臭化物および水の存在下、反応系のp Hが5~7の範囲の条件下で酸化することを特徴とする一般式(I)で示される2-オキソカルボン酸エステル類の製造方法。

【化1】



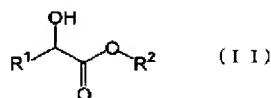
(式中、R¹ およびR² はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基

を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表し、R³ は水素原子、アルコキシル基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基または水酸基を表す。)

【特許請求の範囲】

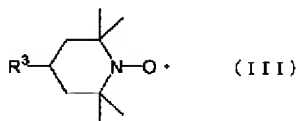
【請求項1】 一般式 (I I)

【化1】



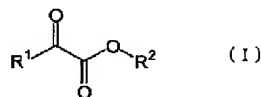
(式中、R¹ および R² はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。) で示される 2-ヒドロキシカルボン酸エステル類を、一般式 (I I I)

【化2】



(式中、R³ は水素原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基または水酸基を表す。) で示されるニトロキシラジカル、次亜塩素酸塩、金属臭化物および水の存在下、反応系の pH が 5~7 の範囲の条件下で酸化することを特徴とする一般式 (I)

【化3】



(式中、R¹ および R² は上記定義のとおりである。) で示される 2-オキソカルボン酸エステル類の製造方法。

【請求項2】 反応系の pH が 5~6 の範囲の条件下である請求項1に記載の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は 2-オキソカルボン酸エステル類の製造方法に関する。本発明により得られる 2-オキソカルボン酸エステル類は、例えば抗てんかん薬として有用な (S)- α -エチル-2-オキソ-1-ピロリジンアセトアミドなどの医薬品の合成中間体として有用である (特開昭 60-252461 号公報参照)。

【0002】

【従来の技術】従来、2-オキソカルボン酸エステル類の製造方法として、①アセチレン化合物を酸化オスミウムにより酸化する方法 [ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (J. Org. Chem.), 43 巻、21 号、4245 頁 (1978 年) 参照]、②シュウ酸ジエステルとアルキルアルミニウムを反応させる方法 (ドイツ特許第 2151867 号明細書参照)、③ 2-

ヒドロキシカルボン酸エステルを気相で酸化脱水素する方法 (特開平 5-255190 号公報および特開平 8-34762 号公報参照)、④ 2-ヒドロキシカルボン酸エステルを、光照射下に塩素により酸化する方法 (特開平 11-228502 号公報参照)、⑤ 2-ヒドロキシカルボン酸エステルを、ヒンダード 2 級アミンの存在下、水と混合しない溶媒中、pH 6 以下の酸性条件で次亜塩素酸塩で酸化する方法 (特開平 11-315052 号公報参照)、⑥ 2-ヒドロキシカルボン酸エステルを実質的にハロゲン化炭化水素溶媒中で、触媒量のニトロキシラジカルの存在下に次亜塩素酸で酸化する方法 (特開平 3-58956 号公報参照)、⑦ 2-ヒドロキシカルボン酸エステルをニトロキシラジカルおよび臭化ナトリウムの存在下に次亜塩素酸ナトリウムで酸化する方法 [テトラヘドロン レターズ (Tetrahedron Lett.), 33 巻、35 号、5033 頁 (1992 年) 参照] などが知られている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】上記①の方法は、人体に有害な酸化オスミウムを使用するという問題点を有している。②の方法は、工業的規模での取り扱いが困難であるアルキルアルミニウムを使用するという問題点を有している。③の方法は、気相反応であり、また④の方法は、光照射を行うため、いずれも特殊な設備が必要であるという問題点を有している。⑤の方法は、ヒンダード 2 級アミンを使用前に活性化させるため、取り扱い難い過酸で処理する必要がある。⑥の方法は、環境に悪影響を及ぼすハロゲン化炭化水素を溶媒として使用するという問題点を有している。⑦の方法は、得られる 2-オキソカルボン酸エステルの収率が低いという問題点を有している。したがって、これらの方法は、いずれも 2-オキソカルボン酸エステル類の工業的に有利な製造方法とはいえない。

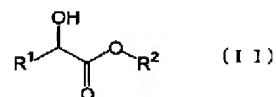
【0004】しかして、本発明の目的は、2-オキソカルボン酸エステル類を、収率よく、簡便に、工業的に有利に製造し得る方法を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、上記の目的は、一般式 (I I)

【0006】

【化4】

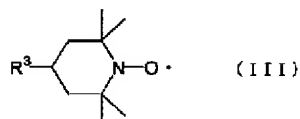


【0007】(式中、R¹ および R² はそれぞれ置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよいアラルキル基を表す。) で示され

る2-ヒドロキシカルボン酸エステル類〔以下、2-ヒドロキシカルボン酸エステル類(ⅠⅠ)と称する〕を、一般式(ⅠⅠⅠ)

【0008】

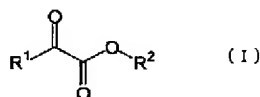
【化5】



【0009】(式中、 R^3 は水素原子、アルコキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基または水酸基を表す。)で示されるニトロキシラジカル〔以下、ニトロキシラジカル(ⅠⅠⅠ)と称する〕、次亜塩素酸塩、金属臭化物および水の存在下、反応系のpHが5～7の範囲の条件下で酸化することを特徴とする一般式(Ⅰ)

【0010】

【化6】



【0011】(式中、 R^1 および R^2 は上記定義のとおりである。)で示される2-オキソカルボン酸エステル類〔以下、2-オキソカルボン酸エステル類(Ⅰ)と称する〕の製造方法を提供することにより達成される。

【0012】

【発明の実施の形態】上記の一般式中、 R^1 および R^2 がそれぞれ表すアルキル基としては、炭素数1～8のアルキル基が好ましく、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、3-ペンチル基、*n*-ヘキシル基、3-メチル-1-ペンチル基、*n*-ヘプチル基、4-ヘプチル基、*n*-オクチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられ、アルケニル基としては、炭素数2～8のアルケニル基が好ましく、例えばビニル基、アリル基、プロペニル基、ブテニル基、オクテニル基などが挙げられ、またアルキニル基としては、炭素数2～8のアルキニル基が好ましく、例えばエチニル基、プロピニル基、ブチニル基、オクチニル基などが挙げられる。これらのアルキル基、アルケニル基およびアルキニル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などの好ましくは炭素数2～11のアシルオキシ基；ニトロ基などが挙げられる。

【0013】 R^1 および R^2 がそれぞれ表すアリール基

としては、炭素数6～10のアリール基が好ましく、例えばフェニル基、ナフチル基などが挙げられ、アラルキル基としては、アルキル部分として炭素数1～6のアルキル基を有し、かつアリール部分として炭素数6～10のアリール基を有するものが好ましく、例えばベンジル基、1-フェニルエチル基、2-フェニルエチル基、1-フェニルプロピル基、3-フェニルプロピル基、4-フェニルブチル基、2-フェニルヘキシル基、ナフチルメチル基、3-ナフチルブチル基などが挙げられる。これらのアリール基およびアラルキル基は置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などのハロゲン原子；メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基などの好ましくは炭素数1～4のアルキル基；フェニル基、4-メチルフェニル基、ナフチル基などの好ましくは炭素数6～10のアリール基；メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基などの好ましくは炭素数1～4のアルコキシ基；アセトキシ基、ベンゾイルオキシ基などの好ましくは炭素数2～11のアシルオキシ基；ニトロ基などが挙げられる。

【0014】 R^3 が表すアルコキシ基としては、炭素数1～8のアルコキシ基が好ましく、例えばメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ヘキシルオキシ基、オクチルオキシ基などが挙げられ、アラルキルオキシ基としては、アルキル部分として炭素数1～6のアルキル基を有し、かつアリール部分として炭素数6～10のアリール基を有するものが好ましく、例えばフェニルエチルオキシ基、ベンジルオキシ基などが挙げられ、アシルオキシ基としては、炭素数2～7のアシルオキシ基が好ましく、例えばアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基などが挙げられる。

【0015】2-ヒドロキシカルボン酸エステル類(ⅠⅠ)としては、例えばマンデル酸メチル、マンデル酸エチル、2-ヒドロキシ-2-(4-メトキシカルボニルフェニル)酢酸エチル、2-ヒドロキシプロピオン酸メチル、2-ヒドロキシプロピオン酸エチル、2-ヒドロキシ-3-フェニルプロピオン酸メチル、2-ヒドロキシブタン酸メチル、2-ヒドロキシブタン酸イソプロピル、2-ヒドロキシブタン酸-*n*-ブチル、2-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸メチル、2-ヒドロキシ-3-フェニルブタン酸エチル、2-ヒドロキシ-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸エチル、4-アセトキシ-2-ヒドロキシブタン酸メチル、2-ヒドロキシペンタン酸メチル、2-ヒドロキシペンタン酸エチル、2-ヒドロキシ-3-フェニルペンタン酸メチル、2-ヒドロキシ-5-(2-メトキシフェニル)ペンタン酸イソプロピル、4-クロロ-2-ヒドロキシ-5-(2-ナフチル)ヘキサノ酸-*n*-ブチル、4-フルオロ-2-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)オクタン酸-*n*-ブチル、2-ヒドロキシノナン酸メチル、2-ヒドロ

キシノナン酸エチル、3-ブロモ-2-ヒドロキシ-5-ニトロノナン酸エチル、2-ヒドロキシ-3-ブテン酸エチル、2-ヒドロキシ-4-ペンチン酸メチルなどが挙げられる。

【0016】ニトロキシラジカル(III)としては、例えば2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ、4-メトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ、4-ベンジルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ、4-ベンゾイルオキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ、4-ヒドロキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシなどが挙げられる。これらの中でも、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシが好ましい。ニトロキシラジカル(III)の使用量は、2-ヒドロキシカルボン酸エステル類(II)に対して0.001~1.0倍モルの範囲が好ましく、経済的な観点から0.001~0.2倍モルの範囲がより好ましい。

【0017】次亜塩素酸塩としては、例えば次亜塩素酸ナトリウム、次亜塩素酸カリウム、次亜塩素酸カルシウム(高度さらし粉)などが挙げられる。次亜塩素酸塩は、通常、水溶液として使用されるが、これらの次亜塩素酸塩の中でも、次亜塩素酸ナトリウムが、12~13質量%の水溶液の形態で安価に入手することができ、取扱いが容易である観点から好ましい。次亜塩素酸ナトリウム水溶液を使用する場合、市販されている水溶液をそのまま使用しても、適宜、希釈して使用してもよい。また、高度さらし粉などの固体の状態で入手できる次亜塩素酸塩を使用する場合、固体のまま使用しても、あるいは水に溶解して5~20質量%の水溶液を調製して使用してもよい。次亜塩素酸塩の使用量は、2-ヒドロキシカルボン酸エステル類(II)に対して1~10倍モルの範囲が好ましく、1~4倍モルの範囲がより好ましい。

【0018】金属臭化物としては、例えば臭化リチウム、臭化ナトリウム、臭化カリウムなどのアルカリ金属臭化物；臭化マグネシウム、臭化バリウムなどのアルカリ土類金属臭化物などが挙げられる。金属臭化物の使用量は、2-ヒドロキシカルボン酸エステル類(II)に対して0.001~10.0倍モルの範囲が好ましく、経済性、反応の選択性などの観点から0.002~0.3倍モルの範囲がより好ましい。

【0019】水の使用量に特に制限はないが、通常、金属臭化物に対して、0.1~500質量倍の範囲が好ましく、0.5~100質量倍の範囲がより好ましい。

【0020】反応は溶媒の存在下で行うのが好ましい。溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさない限り特に制限はなく、例えば酢酸メチル、酢酸エチル、酢酸プロピ

ル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル、プロピオン酸エチルなどのエステル；ペンタン、ヘキサン、ヘプタン、シクロヘキサンなどの脂肪族炭化水素；ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素などが挙げられる。これらの溶媒は1種類を単独で使用しても2種類以上を混合して使用してもよい。溶媒の使用量は、2-ヒドロキシカルボン酸エステル類(II)に対して0.1~100質量倍の範囲が好ましく、経済性および後処理の容易さの観点から1~20質量倍の範囲がより好ましい。

【0021】本発明の反応は、pH5~7の範囲で実施されるが、pH5~6の範囲で実施するのがより好ましい。反応系のpHが5未満である場合には、触媒であるニトロキシラジカル(III)が失活して反応が進行しなくなる。また、反応系のpHが7を越える場合には、生成物である2-オキソカルボン酸エステル類(I)が加水分解され、該生成物の反応収率および純度が低下する。

【0022】反応系のpHを制御する方法に特に制限はないが、例えば、反応系のpHを観察しながら、反応に悪影響を及ぼさない酸を、適時、反応系に添加していく方法；反応系に緩衝溶液を予め添加しておく方法などが挙げられる。前者の方法において使用する酸としては、例えば塩酸、硫酸、硝酸、ホウ酸、リン酸などの鉱酸；酢酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸；リン酸二水素カリウム、リン酸二水素ナトリウムなどのリン酸塩；フタル酸水素カリウムなどが挙げられる。これらの酸は、そのまま使用しても、または水に溶解もしくは水で希釈して使用してもよく、これらの酸の中でも、pHの制御が容易である観点から、鉱酸またはリン酸塩が好ましい。

【0023】反応温度は、0~80℃の範囲が好ましく、0~50℃の範囲がより好ましい。反応時間は、2-ヒドロキシカルボン酸エステル類(II)、次亜塩素酸塩、ニトロキシラジカル(III)、金属臭化物および溶媒の種類やその使用量、反応温度などにより異なるが、通常、30分~50時間の範囲である。

【0024】反応方法には特に制限はなく、例えば、2-ヒドロキシカルボン酸エステル類(II)、ニトロキシラジカル(III)、金属臭化物、水および必要に応じて溶媒を混合し、得られた混合液に、所定温度において、反応系のpHが5~7の範囲の条件下で、次亜塩素酸塩の水溶液を少量ずつ添加することなどにより行うことができる。

【0025】こうして得られた2-オキソカルボン酸エステル類(I)の反応混合物からの単離・精製は、有機化合物の単離・精製において通常用いられている方法と同様にして行うことができる。例えば、反応混合液にチオ硫酸ナトリウムなどの還元剤を加えて残存する次亜塩素酸塩を分解した後、水層と有機層を分液し、次いで、

水層を酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出し、この抽出液を先の有機層と混合した後、濃縮し、薄膜蒸留などによりニトロキシラジカル (I I I) などの高沸成分を除去し、得られた留出分を蒸留、カラムクロマトグラフィーなどにより精製する。

【0026】なお、本発明の方法で原料として用いる2-ヒドロキシカルボン酸エステル類 (I I)、例えば2-ヒドロキシブタン酸メチルは、例えば、シアンヒドリンを水および硫酸でアミド化し、次いでアルコールを加えてエステル化した後、反応混合物に含水アルコールを連続的に供給しながら同時に生成するヒドロキシカルボン酸エステルを留出させる方法 (特開平6-247896号公報参照) などにより得ることができる。

【0027】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例により何ら制限されるものではない。

【0028】実施例1

滴下漏斗2基、温度計、pHメーターおよび攪拌機を備えた内容積200mlの四つ口フラスコに、2-ヒドロキシブタン酸メチル10g (84.7mmol)、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ0.09g (0.42mmol)、臭化ナトリウム0.87g (8.47mmol)、水11gおよび酢酸エチル43.4gを仕込み、内温を0~10℃まで冷却した。得られた混合液に、13質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56.2g (97.4mmol) を、内温10℃以下を保持しながら連続的に滴下した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下により、反応系のpHがアルカリ性となるため、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴下する際、20質量%リン酸水溶液を滴下することにより反応系のpHを5~6の範囲に制御した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下終了後、さらに1時間攪拌した後、有機層と水層を分液し、これらの層をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により分析したところ、2-ヒドロキシブタン酸メチルの変換率は99.9%であり、2-オキシブタン酸メチル9.45g (収率96.0%) を含んでいた。

【0029】得られた水層を酢酸エチル21.7gで抽出し、得られた有機層を先の有機層と混合した後、濃縮し、得られた残留物を薄膜蒸留により精製し、次いで得られた留出分をさらに蒸留することにより2-オキシブタン酸メチル8.71gを得た (純度97.6%, 単離収率86.4%)。

【0030】実施例2

滴下漏斗2基、温度計、pHメーターおよび攪拌機を備えた内容積200mlの四つ口フラスコに、2-ヒドロキシブタン酸メチル10g (84.7mmol)、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ0.09g (0.42mmol)、臭化ナ

トリウム0.87g (8.47mmol)、水11gおよび酢酸エチル43.4gを仕込み、内温を0~10℃まで冷却した。得られた混合液に、13質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56.2g (97.4mmol) を、内温10℃以下を保持しながら連続的に滴下した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下により、反応系のpHがアルカリ性となるため、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴下する際、20質量%リン酸水溶液を滴下することにより反応系のpHを6~6.5の範囲に制御した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下終了後、さらに1時間攪拌した後、有機層と水層を分液し、これらの層をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により分析したところ、2-ヒドロキシブタン酸メチルの変換率は99.9%であり、2-オキシブタン酸メチル9.21g (収率93.7%) を含んでいた。

【0031】実施例3

滴下漏斗2基、温度計、pHメーターおよび攪拌機を備えた内容積200mlの四つ口フラスコに、2-ヒドロキシブタン酸メチル10g (84.7mmol)、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ0.09g (0.42mmol)、臭化ナトリウム0.87g (8.47mmol)、水11gおよび酢酸エチル43.4gを仕込み、内温を0~10℃まで冷却した。得られた混合液に、13質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56.2g (97.4mmol) を、内温10℃以下を保持しながら連続的に滴下した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下により、反応系のpHがアルカリ性となるため、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴下する際、20質量%リン酸水溶液を滴下することにより反応系のpHを6.5~7の範囲に制御した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下終了後、さらに1時間攪拌した後、有機層と水層を分液し、これらの層をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により分析したところ、2-ヒドロキシブタン酸メチルの変換率は99.9%であり、2-オキシブタン酸メチル8.96g (収率91.0%) を含んでいた。

【0032】比較例1

滴下漏斗2基、温度計、pHメーターおよび攪拌機を備えた内容積200mlの四つ口フラスコに、2-ヒドロキシブタン酸メチル10g (84.7mmol)、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ0.09g (0.42mmol)、臭化ナトリウム0.87g (8.47mmol)、水11gおよび酢酸エチル43.4gを仕込み、内温を0~10℃まで冷却した。得られた混合液に、13質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56.2g (97.4mmol) を、内温10℃以下を保持しながら連続的に滴下した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下により、反応系のpHがアルカリ性となるため、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴下する際、20質量%リン酸水溶液を滴下するこ

とにより反応系のpHを3~4の範囲に制御した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下終了後、さらに1時間攪拌した後、有機層と水層を分液し、これらの層をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により分析したところ、2-ヒドロキシブタン酸メチルの変換率は44.9%であり、2-オキソブタン酸メチル4.30g (収率43.6%)を含んでいた。

【0033】比較例2

滴下漏斗2基、温度計、pHメーターおよび攪拌機を備えた内容積200mlの四つ口フラスコに、2-ヒドロキシブタン酸メチル10g (84.7mmol)、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ0.09g (0.42mmol)、臭化ナトリウム0.87g (8.47mmol)、水11gおよび酢酸エチル43.4gを仕込み、内温を0~10℃まで冷却した。得られた混合液に、13質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56.2g (97.4mmol)を、内温10℃以下を保持しながら連続的に滴下した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下により、反応系のpHがアルカリ性となるため、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴下する際、20質量%リン酸水溶液を滴下することにより反応系のpHを4~4.5の範囲に制御した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下終了後、さらに1時間攪拌した後、有機層と水層を分液し、これらの層をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により分析したところ、2-ヒドロキシブタン酸メチルの変換率は40.6%であり、2-オキソブタン酸メチル3.82g (収率38.9%)を含んでいた。

【0034】比較例3

滴下漏斗2基、温度計、pHメーターおよび攪拌機を備えた内容積200mlの四つ口フラスコに、2-ヒドロキシブタン酸メチル10g (84.7mmol)、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ0.09g (0.42mmol)、臭化ナトリウム0.87g (8.47mmol)、水11gおよび酢酸エチル43.4gを仕込み、内温を0~10℃まで冷却した。得られた混合液に、13質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56.2g (97.4mmol)を、内温10℃以下を保持しながら連続的に滴下した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下により、反応系のpHがアルカリ性となるため、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴下する際、20質量%リン酸水溶液を滴下することにより反応系のpHを4.5~5の範囲に制御した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下終了後、さらに1時間攪拌した後、有機層と水層を分液し、これらの層をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により分析したところ、2-ヒドロキシブタン酸メチルの変換率は7

3.9%であり、2-オキソブタン酸メチル6.90g (収率70.2%)を含んでいた。

【0035】比較例4

滴下漏斗2基、温度計、pHメーターおよび攪拌機を備えた内容積200mlの四つ口フラスコに、2-ヒドロキシブタン酸メチル10g (84.7mmol)、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ0.09g (0.42mmol)、臭化ナトリウム0.87g (8.47mmol)、水11gおよび酢酸エチル43.4gを仕込み、内温を0~10℃まで冷却した。得られた混合液に、13質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56.2g (97.4mmol)を、内温10℃以下を保持しながら連続的に滴下した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴下する際、20質量%リン酸水溶液を滴下することにより反応系のpHを7~8の範囲に制御した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下終了後、さらに1時間攪拌した後、有機層と水層を分液し、これらの層をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により分析したところ、2-ヒドロキシブタン酸メチルの変換率は92.9%であり、2-オキソブタン酸メチル7.30g (収率74.3%)を含んでいた。

【0036】比較例5

滴下漏斗2基、温度計、pHメーターおよび攪拌機を備えた内容積200mlの四つ口フラスコに、2-ヒドロキシブタン酸メチル10g (84.7mmol)、4-アセトキシ-2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン-1-オキシ0.09g (0.42mmol)、水11gおよび酢酸エチル43.4gを仕込み、内温を0~10℃まで冷却した。得られた混合液に、13質量%次亜塩素酸ナトリウム水溶液56.2g (97.4mmol)を、内温10℃以下を保持しながら連続的に滴下した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下により、反応系のpHがアルカリ性となるため、次亜塩素酸ナトリウム水溶液を滴下する際、20質量%リン酸水溶液を滴下することにより反応系のpHを5~6の範囲に制御した。次亜塩素酸ナトリウム水溶液の滴下終了後、さらに1時間攪拌した後、有機層と水層を分液し、これらの層をガスクロマトグラフィーを用いて内部標準法により分析したところ、2-ヒドロキシブタン酸メチルの変換率は87.0%であり、2-オキソブタン酸メチル7.63g (収率89.1%)を含んでいた。

【0037】

【発明の効果】本発明によれば、2-オキソカルボン酸エステル類(I)を、収率よく、簡便に、工業的に有利に製造することができる。

フロントページの続き

Fターム(参考) 4H006 AA02 AC44 BA02 BA37 BA51
BA60 BC14 BC17 BE90 BR10
KA31
4H039 CA62 CC20